Antibiothérapie

I-Introduction :

1/ Définition

On appelle « Antibiotique »toute substance naturelle d'origine biologique élaborée par un organisme vivant, substance chimique produite par synthèse ou substance semi synthétique obtenue par modification chimique d'une molécule de base naturelle ayant les propriétés suivantes :

- Activité antibactérienne
- Activité en milieu organique
- Une bonne absorption et bonne diffusion dans l'organisme

Les antibiotiques ont la propriété d'interférer directement avec la prolifération des micro-organismes à des concentrations tolérées par l'hôte.

De moins en moins de nouveaux antibiotiques, de plus en plus de résistance des bactéries = **l'utilisation rationnelle des antibiotiques est donc essentielle.**

2. Données microbiologiques

2-1-Mode d'action

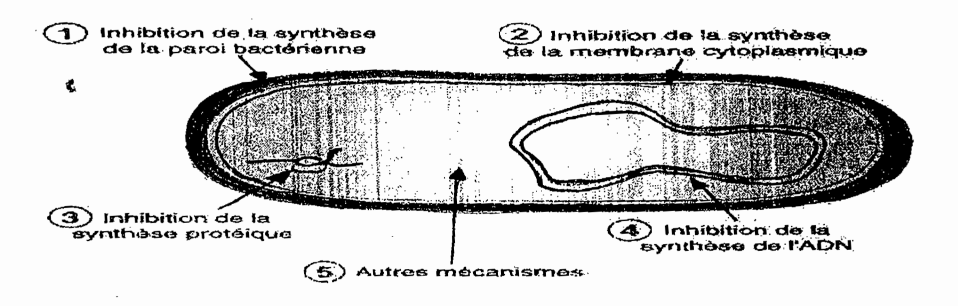
Les antibiotiques agissent à l'échelon moléculaire au niveau d'une ou de plusieurs étapes métaboliques indispensables à la vie de la bactérie.

Ils agissent par :

● **Toxicité sélective au niveau de la :**

- Synthèse de la paroi bactérienne
- Membrane cytoplasmique
- Synthèse des protéines
- Acides nucléiques

● **Inhibition compétitive** : dans ce cas l'antibiotique est un analogue structural, il interfère avec une fonction essentielle à la bactérie



2-2. Activité antibactérienne

CMI = **concentration minimale inhibitrice** de la croissance bactérienne *in vitro* en milieu liquide.

CMB = **concentration minimale bactéricide** laissant un nombre de bactéries survivantes égal ou inférieur à 0,01 % d'un inoculum bactérien standardisé à 106.

➢ **Antibiogramme** = Détermination de la sensibilité en routine

- souche sensible = CMI inférieure aux concentrations de l'antibiotique obtenues dans l'organisme avec des posologies usuelles (concentration critique inférieure)

-souche intermédiaire = CMI voisine des concentrations de l'antibiotique obtenues dans l'organisme avec des posologies usuelles

-souche résistante = CMI supérieure aux concentrations de l'antibiotique obtenues dans l'organisme avec des posologies usuelles.

2-3. Spectre antibactérien
Ensemble des bactéries sur lesquelles l'antibiotique est actif.
Permet de prévoir le potentiel d'activité d'un antibiotique ainsi que ses limites.
Répartit les espèces bactériennes selon leur comportement probable vis-à-vis de l'antibiotique (intégrant la résistance naturelle et la résistance acquise qui peut varier dans le temps ou selon les lieux) :
-espèces **habituellement sensibles** = naturellement sensibles à l'antibiotique, inhibées par des concentrations atteintes après administration de l'antibiotique aux posologies validées : prévalence de la résistance acquise inférieure à 10 %
- espèces **modérément sensibles** = naturellement de sensibilité intermédiaire en l'absence de mécanisme de résistance ; une augmentation des posologies de l'antibiotique peut être nécessaire
-espèces **inconstamment sensibles** = la résistance acquise peut être un problème : prévalence de la résistance acquise supérieure à 10 %. Lorsque la résistance dépasse 50 % le **signe +** sera ajouté derrière le nom de l'espèce
-espèces **résistantes** = naturellement résistantes à l'antibiotique.

2-4. Résistance bactérienne aux antibiotiques

2-4-1. *Types de résistance*
Résistance naturelle = certaines souches sont naturellement résistantes à certains antibiotiques (ex. : *Listeria monocytogenes* ou entérocoque aux céphalosporines de troisième génération, anaérobies aux aminosides, bacilles à Gram négatif aux glycopeptides…)
Résistance acquise = souches qui en condition naturelle (= sauvages) sont sensibles à l'antibiotique mais qui ont acquis des mécanismes de résistance à cet antibiotique (ex. : *Streptococcus pneumoniae* et pénicillines ou macrolides, entérobactéries et ß-lactamines, *Staphylococcus aureus* et pénicillines…).

2-4-2. *Supports de la résistance*
Chromosomique = liée à une mutation sur le chromosome bactérien
-ne s'exerce que vis-à-vis d'un seul antibiotique
-en général non transférable d'une espèce bactérienne à l'autre
-concerne surtout les quinolones, les rifamycines, la fosfomycine, l'acide fusidique avec un taux de mutation élevé.
Extra-chromosomique :
-le plus fréquent
-le plus souvent plasmidique
-pouvant porter plusieurs résistances à la fois
-transmissible entre différentes bactéries de la même espèce, voire entre espèces différentes.

2-4-3. *Mécanismes de la résistance*
Inactivation enzymatique de l'antibiotique (ex. pénicillinases).
Modification de la cible (ex. modification de la protéine de liaison aux pénicillines pour *S. pneumoniae* et *S. aureus*).
Diminution de la perméabilité membranaire.
Augmentation des mécanismes d'efflux.

3. Données pharmacocinétiques/pharmacodynamiques (PK/PD)

3-1. Pharmacocinétique

Prend en compte l'absorption, la biodisponibilité (par voie orale), la diffusion (volume de distribution ; notamment pour sites difficilement accessibles :oeil, cerveau, os, prostate), la demi-vie sérique (T½), l'élimination.

3-2. Efficacité antibiotique temps et concentration-dépendante

Activité concentration-dépendante :

-l'activité de l'antibiotique est dépendante de la concentration maximale obtenue après administration de l'antibiotique et du rapport entre cette concentration maximale et la CMI de la bactérie (quotient inhibiteur)

-ex. : aminosides et fluoroquinolones sur les bactéries à Gram négatif.

Activité temps-dépendante :

-l'activité de l'antibiotique est dépendante du temps passé avec une concentration supérieure à la CMI de la bactérie

-ex. : pénicillines, céphalosporines, glycopeptides et fluoroquinolones (sur les staphylocoques).

II Prescription et surveillance d'un médicament appartenant aux principales classes d'antibiotiques

1. Modalités pratiques de prescription des antibiotiques

1-1. Quand prescrire ?

La prescription d'une antibiothérapie doit être limitée aux infections dont l'origine bactérienne est documentée ou probable.

- L'antibiothérapie "**prophylactique**" ou "**préventive**" = vise à prévenir une infection précise dans des circonstances définies (prévention de l'infection postopératoire, de l'endocardite bactérienne, des infections invasives à méningocoques, du rhumatisme articulaire aigu, des infections chez le splénectomisé...).
- L'antibiothérapie "**curative**" = vise à traiter une infection bactérienne

-antibiothérapie "**probabiliste**", "**présomptive**" ou "**empirique**" = vise une infection bactérienne non caractérisée sur un plan microbiologique (diagnostic uniquement clinique ou en attente d'un résultat bactériologique)

-antibiothérapie "**documentée**" = vise une infection bactérienne caractérisée sur un plan microbiologique.

En règle générale, la réalisation d'un prélèvement bactériologique doit être envisagée de façon systématique avant tout traitement antibiotique, notamment :

-en cas d'infection sévère

-en cas de sensibilité variable aux antibiotiques des bactéries causales suspectées.

1-2. Que prescrire ?

Choix initial de l'antibiothérapie reposant sur :

-la/les **bactérie(s) causale(s)** (documentée(s) ou suspectées(s)) = antibiothérapie devant inclure dans son spectre d'activité la/les bactérie(s) causale(s), en tenant compte du risque de résistance

-le **site** infectieux = obtenir des concentrations efficaces au niveau du foyer

- le patient = privilégier la tolérance (antécédents, allergies, grossesse...) et l'efficacité (immunodépression, pathologie chronique sous-jacente à risque de décompensation, grossesse...)

-- le **coût écologique** (dépendant des caractéristiques intrinsèques et du spectre et de l'antibiotique ; entre deux antibiotiques, choisir celui avec le spectre nécessaire et suffisant et non celui avec le spectre le plus large)

--le **coût économique**.

➢ Prescription d'une **association d'antibiotiques** dans trois cas :
-pour élargir le spectre antibactérien
-et/ou pour rechercher une synergie entre 2 antibiotiques connus pour être synergiques
-et/ou pour prévenir l'apparition de résistance à l'une ou l'autre des molécules utilisées en association.

1-3. Comment prescrire ?

1-3-1. *Posologie et rythme d'administration*

Dose unitaire adaptée à la gravité de l'infection, à la nature du foyer et à un éventuel état pathologique sous-jacent.
Rythme d'administration dépendant de ces éléments et des caractéristiques pharmacodynamiques de l'antibiotique (dose unitaire moins importante et plus souvent répétée pour un antibiotique temps-dépendant, ou importante mais avec des intervalles entre 2 doses plus longs pour un antibiotique concentration-dépendant).

1-3-2. *Voie d'administration*

Intraveineuse pour les infections graves.
Orale pour les infections peu sévères ou en relais de la voie intraveineuse en cas d'évolution favorable.
-Intramusculaire : indications et durées de traitement limitées, interdite si troubles de l'hémostase ou traitement anticoagulant.
-Sous-cutanée : exposè à une pharmacocinétique aléatoire – à éviter.
-Locale : indications très limitées (otites externes, infections conjonctivales, de la peau).

1-4. Le recours à la chirurgie est-il nécessaire ?

Toute collection doit faire envisager systématiquement une évacuation de celle-ci (selon l'adage : pus + antibiotiques = pus).

2. Modalités pratiques de surveillance du traitement antibiotique

2-1. Surveillance de l'efficacité du traitement

Clinique = disparition rapide de la fièvre et des signes liés à l'infection.
Microbiologique = stérilisation des prélèvements initialement positifs (hémocultures...).
Biologique = régression du syndrome inflammatoire.
Imagerie = disparition des anomalies en rapport avec l'infection (décalée dans le temps).

2-2. Surveillance de la tolérance du traitement

À confronter avec le profil de tolérance spécifique du/des antibiotique(s) utilisé(s).

2-2-1. *Adaptation du traitement*

Selon données de tolérance et d'efficacité.
Si efficacité d'une antibiothérapie et/ou identification secondaire avec antibiogramme, modifier lorsque cela est possible pour un antibiotique également efficace mais à spectre plus étroit, moins coûteux, et dont la tolérance est au moins identique.
Si inefficacité de l'antibiothérapie (persistance des signes locaux et généraux de l'infection après 48 à 72 heures de traitement, ou aggravation), envisager les causes d'échec suivantes

- **échec microbiologique**, lié à :
- Problème de cible dans le cas d'une antibiothérapie probabiliste :
- soit pari bactériologique exact mais défaut de sensibilité de la ou des bactérie(s) en cause
- soit avec un pari bactériologique inexact, parce que bactérie d'une autre espèce que celle anticipée
- soit parce que cause de l'infection, réponses : virale, parasitaire ou mycosique
- soit parce que maladie non infectieuse.

- soit acquisition de résistance en cours de traitement (notamment si densité bactérienne élevée, présence d'un corps étranger, avec certaines bactéries – comme staphylocoques, *Pseudomonas* sp... – et plus encore avec certains antibiotiques – comme acide fusidique, fosfomycine, rifampicine et fluoroquinolones).

- **échec pharmacologique**, lié à :

• posologie insuffisante
• défaut d'observance ou défaut d'absorption
• interaction chimique ou médicamenteuse
• diffusion insuffisante au site de l'infection.

- **échec stratégique**, lié à :

• existence d'un foyer clos (comme porte d'entrée ou comme localisation secondaire) non drainé
• présence d'un matériel prothétique.

2-2-2. *Durée du traitement*
Variable selon le germe, la localisation infectieuse et le terrain.
Durées de traitement souvent codifiées à partir des résultats d'essais thérapeutiques et d'études cliniques.
L'antibiothérapie doit être interrompue brutalement, sans posologie dégressive.
Seul critère de guérison = absence de rechute à l'arrêt du traitement.

III Les différentes familles d'antibiotiques

1- Bêta-lactamines

bactéricide

Action sur la paroi bactérienne

Pouvoir allergisant important

- **Pénicillines G et dérivés :** Oracilline®, Extencilline®

Traitement de l'angine, la syphilis, prévention du rhumatisme articulaire aigu...

Voie parentérale, IV — Diphtérie 100 000 UI/j 4 IV
Leptospirose 1 MUI/6h

Reconstitution dans NaCl 0,9%

Surveiller allergie et fonction rénale, attention femme enceinte

Si fièvre, sudation et hypertension → neurotoxicité d' Herxheimer → arrêt du traitement

- **Pénicillines M:** Bristopen®, Orbenine®

inf à **staphylocoque** résistant aux autres pénicillines : infections cutanées, ostéoarticulaire, bactériémie-septicémie

Même précaution que Péni G

- **Pénicilline A:** Clamoxyl®(amoxicilline)

+/- acide clavulanique (augmentin®), Totapen®(ampicilline)

Traitement de la listériose, ORL, inf pulm à pneumocoques…, inf urinaire à entérocoques

VO ou IV 1 à 2g/jour

Risques d'allergie, de réaction cutanée, d'insuff rénale.

- **Carboxy pénicillines:** Ticarpen® (ticarcilline) +/- acide clavulanique
- **Uréïdo pénicillines** : pipéracilline +/- tazobactam (tazocilline®)

Même spectre que péni A + inf sévères à BGN résistants (pyo) et surinf de chirurgie digestive (entérobactéries)

=> Infections graves (voie IV)

Surveiller fonction rénale et numération hématique

- **Amidino pénicillines:** Selexid® (Pivmécillinam) spectre étroit sur bactérie responsable d'inf urinaire
- **Les céphalosporines**:

Élargissement du spectre /pénicillines sur entérobactérie

Différentes générations : C1G, C2G, C3G, C4G.

À chaque génération, élargissement du spectre sur bact résistantes.

TT: inf respiratoire, ORL, cut, urinaire

Inf sévère à bact gram neg multirésistantes.

méningites: C3G (bonne diff dans méninges)

Effets indésirables: douleur au point d'injection, risque d'allergie, trbles dig, néphrotoxicité

➔ Surveillance patient au moins 48h: fonction rénale, apparition allergie.

➔ Rq autres ATB: Imipénèmes TIENAM®

Spectre exceptionnellement large ! Bact multirésistantes

- **soins infirmiers**

Pénicilline: IV reconstitution serum salé ou glucosé isotonique; perfuser en 60 min

Carboxypénicilline: IV direct, 3à5 min; 3g pour 20 ml de soluté; perf 100ml pour 5g en 20 à 30 min

Céphalosporines: **2G**- IM 1ml pour 250 mg de produit, IV directe: 2 ml pour 250 mg, en perfusion: 50 ml d'eau PPI pour 1,5g produit et perfusion en 20 à 30 min

3G- IV direct: 4à10ml pour 1g perf en 3à 5 min, perfusion: 1g pour 250 ml de soluté en 20à60min

- **Remarques** : certains bactéries produisent une enzyme communément appelée β-lactamase qui détruit les ATB de la famille des β-lactames

→ on utilise des inhibiteurs de β-lactamases: ex : ac clavulanique (augmentin® = amox+ac clavulanique)

2-Les aminosides

ATB bactéricide

Synergie avec les beta lactamines

Utilisation par voie parentérale, locale, orale (très mauvaise Ab)

Spectre large : staphylocoque, BGN, Listeria...

Ttmt: inf génitales, respiratoires, cut, endocardique

Pb: toxicité rénale +++ et ototoxicité

Molécules: amikacine, gentamicine, tobramycine, streptomycine, ...

- **Soins infirmiers**:

Ampoules prêtes à l'emploi

Utiliser de préférence la voie IM car moins de toxicité rénale

Posologie de 3 à 15 mg/kg/jour

SURVEILLANCE fonction rénale ++++

3- Les Macrolides et dérivés

Bactériostatique

-Inh la synthèse de protéine/la bactérie

-Action sur les germes intracellulaires

-Ut +++: angine, otites, coqueluche, diphtérie

-Molécules: spiramycine ROVAMYCINE®, Josamycine JOSACINE®, roxithromycine RULID, clarithromycine ZECLAR®, azithromycine ZITHROMAX®,PYOSTACINE® pristinamycine

-Rq: spiramycine en prévention de la méningite à méningocoque (2ème intention)

-Effets indésirables: trbls dig, allergie, transaminases, risque de torsade de pointe

- **Soins infirmiers**:

Absorption meilleure à distance des repas

Surveillance cardio +++, allergie, ...

Spiramycine: perfusion IV en 1 heure dans minimum 100 ml de G5 (reconstitution avec de l'eau PPI)

Clarithro: 250 mg dans 10 ml d'eau PPi puis 250 ml de soluté salé ou glucosé isotonique, perf en 1 h

4- les fluoroquinolones

- ATB bactéricide
- Action sur la synthèse d'ADN
- Notion importante: bioéquivalence des voies!!! ➔ VO = IV
- Spectre large mais trop grande utilisation

➔ Apparition de résistance

- Utilisation: cystite et pyélonéphrite, inf ostéoarticulaire car bonne diffusion tissulaire, inf bronchopulm, certaines molécules pour tuberculose.
- Molécules:

Norfloxacine - acide nalidixique : uniquement urinaire

pefloxacine, ofloxacine, ciprofoxacine (action systémique et urinaire) Rq: ttmt minute des inf urinaires;

Autres molécules: lévofloxacine et moxifloxacine, (Tavanic® et Izilox®) spectre élargi sur le pneumocoque ➔ ind spé

- **Effets secondaires**: tbl dig ➔ prendre pendant repas, allergies, photosensibilisation, céphalées, vertiges, troubles articulaires et musculaires

➔ **CI** enfant<15ans, femme enceinte, exposition soleil, personnes âgées

- **Soins infirmiers**: surveillance allergie et fonction rénale, forme IV poche prête à l'emploi **Posologie:** 200 à 400 mg 2 à 3 fois par jour

5- Les cyclines

- ATB bactériostatique
- Action sur la synthèse d'ADN / la bact.
- Ut / Voie Orale + + +
- Action sur bact à X° intracellulaire . légionelle, yersinia (agent de la peste), pasteurella, brucella et aussi extracellulaire: Propionibacterium acnes agent de l'acné.
- Dans le traitement des inf génitales, de l'acné, inf broncho pulm, prévention du palu...
- Molécules: limécycline (Tetralysal®), doxycycline (Doxy®, Doxypalu®), minocycline (Minocyne®, ..)

- Absorption du médicament gênée par les aliments → en dehors des repas
- Ts passe la barrière placentaire → CI femme enceinte
- Effets secondaires: trbl dig, anomalie osseuse et dentaire, photosensibilisation, allergie, trbl hémato
- Rq: spé minocycline: coloration des téguments en bleu
- **CI**: femme enceinte, enf < 8ans (tbl osseux et dentaire), soleil
- **Important** : ne jamais associer avec des rétinoïdes!!!, surveiller l'association avec des anticoagulants oraux: Previscan®, Sintrom®,...
- **Soins infirmiers**: prise per os, surveillance du moments de prise, des médicaments associés, de la survenue d'allergie d'effets secondaires.

6- Les glycopeptides

- ATB bactéricide
- Action sur la synthèse de la paroi des bactéries
- Spectre étroit : spécifique des infections sur streptocoques et staphylocoques (GRAM+), résistance naturelle des gram-
- Molécules: vancomycine (Vancocine®) téicoplanine (Targocid®)
- traitement des inf sévères à streptocoques et staphylocoques.
- **Effets secondaires**: allergies, ototoxicité cochléaire, trbl dig
- **Soins infirmiers**: surveillance de l'apparition des effets secondaires (irritation locale, nécrose tissulaire, thrombophlébite) => perfusion en 60 min, reconstitution dans 200 ml de sérum salé ou glucosé après reconstitution des poudres dans 6 ml d'eau PPI, STP
- **Posologie**: 30 à 40 mg/Kg/jour

7- antibiotiques divers

- Fosfomycine: ATB bactéricide

Spectre large notamment sur BGN responsable d'inf urinaire. Ut en ttmt minute dans MONURIL® pour inf urinaire.

IV pour inf sévère à Bact multiR. Perf lente (4h) dilué dans soluté salé ou glucosé isotonique.

- Acide fusidique: FUCIDINE®

ATB bactériostatique

Ut en ttmt local, pour acné et autres inf cutanées.

Bonne dif osseuse → ut pour inf ostéo-articulaire